Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 118 del 22 maggio 2012 - Serie generale

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Martedì, 22 maggio 2012** **SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI**

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

AVVISO AL PUBBLICO

Si comunica che il punto vendita Gazzetta Ufficiale sito in via Principe Umberto, 4 è stato trasferito nella nuova sede di Piazza G. Verdi, 1 - 00198 Roma

N. 103

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale e di mutuo riconoscimento, di medicinali per uso umano.

SOMMARIO

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura di mutuo riconoscimento, del medicinale «Fluarix»

Estratto determinazione V&A/416 del 29 marzo 2012

Medicinale:FLUARIX.

Confezioni:

A.I.C. n. 029245180 - Fluarix «sospensione iniettabile per uso intramuscolare o sottocutaneo» 10 siringhe preriempite da 0,5 ml con ago;

A.I.C. n. 029245228 - Fluarix «sospensione iniettabile per uso intramuscolare o sottocutaneo» 20 siringhe preriempite da 0,5 ml senza ago;

A.I.C. n. 029245216 - Fluarix «sospensione iniettabile per uso intramuscolare o sottocutaneo» 20 siringhe preriempite da 0,5 ml con ago;

A.I.C. n. 029245178 - Fluarix «sospensione iniettabile per uso intramuscolare o sottocutaneo» 1 siringa preriempita da 0,5 ml con ago;

A.I.C. n. 029245192 - Fluarix «sospensione iniettabile per uso intramuscolare o sottocutaneo» 1 siringa preriempita da 0,5 ml senza ago;

A.I.C. n. 029245204 - Fluarix «sospensione iniettabile per uso intramuscolare o sottocutaneo» 10 siringhe preriempite da 0,5 ml senza ago.

Titolare A.I.C.: Glaxosmithkline S.p.a.

Numero procedura mutuo riconoscimento: DE/H/0124/001/II/071/G.

Tipo di Modifica: C.I.3) Attuazione della modifica o delle modifiche richieste dall'EMEA/dall'autorità nazionale competente in seguito alla valutazione di una misura restrittiva urgente per motivi di sicurezza, dell'etichettatura di una classe, di una relazione periodica aggiornata relativa alla sicurezza, di un piano di gestione del rischio, di una misura di controllo/di un obbligo specifico, di dati presentati in virtù degli articoli 45 e 46 del regolamento (CE) n. 1901/2006 o di modifiche volte a riflettere un RCP (riassunto delle caratteristiche del prodotto) di base elaborato da un'autorità competente.

Attuazione della o delle modifiche di testo approvate per le quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non presenta nuove informazioni complementari.

Variazioni collegate a importanti modifiche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, dovute in particolare a nuovi dati in materia di qualità, di prove precliniche e cliniche o di farmacovigilanza.

Modifica apportata:

è autorizzata l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, del foglio illustrativo e delle etichette in base agli accordi col CMDh/128/2003/Rev5 e CMDh/129/2008/Rev3 (Dec 2011) e al QRD template (version2.0, 08/2011, Rev.1, 10/2011);

è autorizzata la modifica degli stampati alle sezioni: 2, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.7, 4.8, 6.6, del riassunto delle caratteristiche del prodotto e dei corrispondenti paragrafi del foglio illustrativo e delle etichette. Gli stampati corretti ed approvati sono allegati alla determinazione.

In ottemperanza all'art. 80 commi 1 e 3 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i. il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca.

Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera.

In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

I lotti già prodotti, possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05331

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura di mutuo riconoscimento, del medicinale «Gemcitabina Dorom».

Estratto determinazione V&A/458 del 4 aprile 2012

Medicinale: GEMCITABINA DOROM.

Confezioni:

A.I.C. n. 041178031 «40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione» 1 flaconcino da 50 ml;

A.I.C. n. 041178029 «40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione» 1 flaconcino da 25 ml;

A.I.C. n. 041178017 «40 mg/ml concentrato per soluzione per infusione» 1 flaconcino da 5 ml.

Titolare A.I.C.: Dorom S.r.l.

Numero procedura mutuo riconoscimento: NL/H/1647/001/II/007.

Tipo di modifica: Variazioni collegate a importanti modifiche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, dovute in particolare a nuovi dati in materia di qualità, di prove precliniche e cliniche o di farmacovigilanza.

Variazioni collegate a importanti modifiche nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, dovute in particolare a nuovi dati in materia di qualità, di prove precliniche e cliniche o di farmacovigilanza.

Modifica apportata: è autorizzata la modifica degli stampati alle sezioni: 4.4 e 6.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dei corrispondenti paragrafi del foglio illustrativo e delle etichette (a seguito della decisione del PhVWP di giugno 2011 /CHMP/PHVWP/486894/2011 relativa a reazioni avverse a causa di concentrazione di alcool eccessiva a seguito di ricostituzione errata).

Gli stampati corretti ed approvati sono allegati alla determinazione.

In ottemperanza all'art. 80 commi 1 e 3 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i. il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca.

Il titolare dell'A.I.C. che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera.

In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

I lotti già prodotti, non possono più essere dispensati al pubblico a decorrere dal giorno 180° successivo a quello della pubblicazione della presente determinazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Trascorso il suddetto termine non potranno più essere dispensate al pubblico confezioni che non rechino le modifiche indicate dalla presente determinazione.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05332

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura di mutuo riconoscimento, del medicinale «Flexbumin»

Estratto determinazione V&A/509 del 16 aprile 2012

Medicinale: FLEXBUMIN.

Confezioni: relativamente alle confezioni autorizzate in Italia tramite procedura di mutuo riconoscimento.

Titolare A.I.C.: Baxter S.p.a.

Numero procedura mutuo riconoscimento: SE/H/0714/001-002/II/018.

Tipo di modifica: Modifica della procedura di prova del prodotto finito.

Sostituzione di un metodo di prova biologico, immunologico o immunochimico o di un metodo che utilizza un reattivo biologico.

Modifica apportata: modifica delle procedure di prova del prodotto finito:

da: 3.2.P.8.2: - Appearance - QM-025 Stability Program: - Nephelometry - LA1100186 - pH - LA1100223 - PCA - LA1100218 - Total Protein - LA1200014 - MSD - LA1100290 - PKA - LA1100168 - Pyrogen Test - 00462 - General Safety - 00463 - Sterility - 12-08-C;

a: 3.2.P.8.2: - Appearance - QM-027 Stability Program: - Nephelometry - LA1100186 - pH - LA1100223 - PCA - LA1100218 - Total Protein - LA1200014 or alternatively LA1100162 - MSD - LA1100290 - PKA - LA1100168 - Sterility - 12-08-C.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05333

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale del medicinale «Pentavac»

Estratto determinazione V&A/541 del 17 aprile 2012

Medicinale: PENTAVAC.

Confezioni: relativamente alle confezioni autorizzate all'immissione in commercio in Italia a seguito di procedura di mutuo riconoscimento.

Titolare A.I.C.: Sanofi Pasteur MSD Snc.

Numero procedura mutuo riconoscimento: SE/H/0153/001/II/070/G.

Tipo di modifica: Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del principio attivo, di una materia prima, di una sostanza intermedia o di un reattivo utilizzato nel procedimento di fabbricazione del principio attivo.

Aggiunta o sostituzione (ad esclusione delle sostanze biologiche o immunologiche) di un parametro di specifica per questioni di sicurezza o di qualità.

Modifiche nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva.

La modifica riguarda una sostanza biologica/immunologica o l'utilizzazione di una sostanza derivata chimicamente differente nella fabbricazione di un medicinale biologico/immunologico e non è collegata a un protocollo.

Modifica apportata: eliminazione del test per la valutazione dell'attività della tossina dermonecrotica residua condotto sulla componente FHA purificata adsorbita ed introduzione del medesimo test allo stadio intermedio di FHA purificato (test al rilascio per il controllo del profilo di qualità).

Definizione di condizione operative ottimizzate per il processo di produzione del FHA purificato per quanto concerne la rimozione dell'attività della tossina dermonecrotica residua.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05336

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura di mutuo riconoscimento, del medicinale «Tetravac»

Estratto determinazione V&A/543 del 17 aprile 2012

Medicinale: TETRAVAC.

Confezioni: relativamente alle confezioni autorizzate all'immissione in commercio in Italia a seguito di procedura di mutuo riconoscimento.

Titolare A.I.C.: Sanofi Pasteur MSD Snc.

Numero procedura mutuo riconoscimento: SE/H/0154/001/II/054/G.

Tipo di modifica: Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del principio attivo, di una materia prima, di una sostanza intermedia o di un reattivo utilizzato nel procedimento di fabbricazione del principio attivo.

Aggiunta o sostituzione (ad esclusione delle sostanze biologiche o immunologiche) di un parametro di specifica per questioni di sicurezza o di qualità.

Modifiche nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva.

La modifica riguarda una sostanza biologica/immunologica o l'utilizzazione di una sostanza derivata chimicamente differente nella fabbricazione di un medicinale biologico/immunologico e non è collegata a un protocollo.

Modifica apportata: eliminazione del test per la valutazione dell'attività della tossina dermonecrotica residua condotto sulla componente FHA purificata adsorbita ed introduzione del medesimo test allo stadio intermedio di FHA purificato (test al rilascio per il controllo del profilo di qualità).

Definizione di condizione operative ottimizzate per il processo di produzione del FHA purificato per quanto concerne la rimozione dell'attività della tossina dermonecrotica residua.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05338

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura di mutuo riconoscimento, del medicinale «Pneumovax»

Estratto determinazione V&A/594 del 23 aprile 2012

Specialità medicinale: PNEUMOVAX.

Confezioni: relativamente alle confezioni autorizzate all'immissione in commercio in Italia a seguito di procedura di mutuo riconoscimento.

Titolare A.I.C.: Sanofi Pasteur MSD Snc.

Numero procedura mutuo riconoscimento: UK/H/0399/002/II/033.

Tipo di modifica: Modifica nel procedimento di fabbricazione del prodotto finito. Modifiche importanti nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, suscettibili di avere un impatto significativo sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia.

Modifica apportata: modifica del processo di filtrazione del bulk di formulazione del vaccino pneumococcico polisaccaridico polivalente.

Sostituzione del filtro da 0,22 Micron Millipack 200 con 2 filtri da 0,22 Micron Optical XL5.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05346

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale del medicinale «Fortradol»

Estratto determinazione V&A/289 del 7 marzo 2012

Medicinale: FORTRADOL.

Titolare A.I.C.: Alfa Wassermann S.p.a.

Tipologia: B.II.d.1) Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito *e)* Modifica al di fuori dei limiti di specifica approvati.

L'autorizzazione dalla specialità medicinale Fortradol è modificata come di seguito indicato: si approva la modifica dei limiti relativi alla specifica pH: DA: 6.0-6.8 al rilascio ed alla shelf-life A: a 6.2-7.08 al rilascio e 6.2-7.0 al termine del periodo di validità relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 028878116 Fortradol «50 mg/ml soluzione iniettabile», 5 fiale 1 ml;

A.I.C. n. 028878128 Fortradol «100 mg/2 ml soluzione iniettabile», 5 fiale 2 ml.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05330

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale del medicinale «Glipressina»

Estratto determinazione V&A/511 del 16 aprile 2012

Medicinale: GLIPRESSINA.

Confezioni:

A.I.C. n. 026346027 «1 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile» 5 flaconcini + 5 fiale solvente 5 ml;

A.I.C. n. 026346039 «0,1 mg/ml soluzione iniettabile» 5 fiale da 8,5 ml.

Titolare A.I.C.: Ferring S.p.a.

Numero procedura mutuo riconoscimento: tipo di modifica: B.I.a) Altra variazione *z)* Altra variazione.

Adeguamento standard terms.

È autorizzata la modifica relativa all'aggiornamento del DMF della Terlipressina in seguito a modifiche del processo di produzione da parte del produttore PolyPeptide Laboratories (Sweden) AB relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 026346027 «0,2 mg/ ml polvere e solvente per soluzione iniettabile» 5 flaconcini + 5 fiale solvente 5 ml;

A.I.C. n. 026346039 «0,1 mg/ml soluzione iniettabile» 5 fiale da 8,5 ml.

In adeguamento alla lista degli Standard Terms edizione 2004 dell'EDQM è inoltre autorizzata la modifica della forma farmaceutica e della confezione:

da: A.I.C. n. 026346027 «1 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile» 5 flaconcini + 5 fiale solvente 5 ml;

a: A.I.C. n. 026346027 «0,2 mg/ml polvere e solvente per soluzione iniettabile» 5 flaconcini + 5 fiale solvente 5 ml.

La confezione del medicinale devono essere poste in commercio con gli stampati, così come precedentemente autorizzati da questa Amministrazione, con le sole modifiche necessarie per l'adeguamento alla presente determinazione.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05334

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale del medicinale «Tobral»

Estratto determinazione V&A/517 del 16 aprile 2012

Titolare A.I.C.: Alcon Italia Spa.

Medicinale: TOBRAL.

Variazione A.I.C.: B.II.e.1) Modifica dell'imballaggio primario del prodotto finito *a)* Composizione qualitativa e quantitativa - 3. Medicinali sterili e medicinali biologici o immunologici.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata: è autorizzata la modifica relativa all'aggiunta del produttore del principio attivo Tobral, come di seguito riportato: è autorizzata la modifica relativa alla modifica del confezionamento primario del prodotto finito (sostituzione della resina INEOS 100 GB-06 PP del tappo del flacone con due nuove resine (Borealis Bormed HD800CF PP e INEOS Eltex Med 100-MGI2 *PP)* relativamente alla Specialità Medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

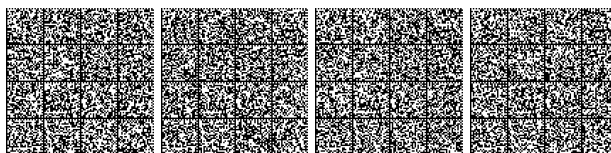
A.I.C. n. 025860026 «0,3% collirio, soluzione» flacone 5 ml;

A.I.C. n. 025860053 «0,3% gocce auricolari, soluzione"flacone 5 ml»;

A.I.c. n. 025860065 «3 mg/ml collirio a rilascio prolungato " flacone contagocce 5 ml.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05335

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale del medicinale «Gola Action»

Estratto determinazione V&A/542 del 17 aprile 2012

Titolare A.I.C.: Iodosan S.p.a.

Medicinale: GOLA ACTION.

Variazione A.I.C.:

B.II.d.1) Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito;

e) Modifica al di fuori dei limiti di specifica approvati.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata: è autorizzata la modifica relativa all'ampliamento dei limiti della specifica «Assay», da 142.5 - 157.5 mg/100ml (95 - 105%) a 142.5 - 161.3 mg/100ml (95 - 107.5%), relativa al principio attivo Benzidamina cloridrato relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 033501026 «150 mg/100 ml + 500 mg/100 ml spray per mucosa orale» 1 flacone 10 ml.

Le confezioni del medicinale devono essere poste in commercio con gli stampati, così come precedentemente autorizzati da questa amministrazione, con le sole modifiche necessarie per l'adeguamento alla presente determinazione.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05337

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale del medicinale «Sanoxygen»

Estratto determinazione V&A n. 568 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: La Sanitaria di Leucci Antonio.

Medicinale: SANOXYGEN.

Variazione A.I.C.: B.I.a.1.b Modifica del fabbricante di una materia prima, di un reattivo o di un prodotto intermedio utilizzato nel procedimento di fabbricazione di una sostanza attiva o modifica del fabbricante della sostanza attiva (compresi, eventualmente, i siti di controllo della qualità), per i quali non si dispone di un certificato di conformità alla farmacopea europea. Introduzione di un nuovo fabbricante della sostanza attiva che ha il sostegno di un ASMF (Master File della sostanza attiva).

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata: è autorizzata la modifica relativa al grouping di variazioni presentato relativo all'aggiunta del sito Sico Spa Saronno (Milano) come fabbricante della materia prima ossigeno.

relativamente alla Specialità Medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 039109018 - «150 bar gas medicinale compresso», bombola in acciaio con valvola riduttrice integrata da 7 litri;

A.I.C. n. 039109020 - «150 bar gas medicinale compresso», bombola in acciaio con valvola riduttrice integrata da 20 litri;

A.I.C. n. 039109032 - «215 bar gas medicinale compresso», bombola in acciaio con valvola riduttrice integrata da 14 litri;

A.I.C. n. 039109044 - «gas medicinale criogenico», contenitore criogenico mobile da 26,5 litri;

A.I.C. n. 039109057 - «200 bar gas medicinale compresso», bombola in acciaio con valvola riduttrice integrata da 14 litri.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05339

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale dei medicinali «Infanrix, Havrix, Hiberix, Varilrix, Ditanrix»

Estratto determinazione V&A n. 569 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C. : Glaxosmithkline S.p.a. - Glaxosmithkline Biologicals S.A.

Medicinale: INFANRIX, HAVRIX, HIBERIX, VARILRIX, DITANRIX.

Variazione A.I.C.:

B.II.d.2.a Modifica della procedura di prova del prodotto finito Modifiche minori di una procedura di prova approvata;

B.II.b.3.b Modifica nel procedimento di fabbricazione del prodotto finito. Modifiche importanti nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, suscettibili di avere un impatto significativo sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale;

B.II.d.1 Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito: altra variazione.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata:

Sono autorizzate le seguenti modifiche:

B.II.d.2.a Modifica della procedura di prova del prodotto finito. Modifiche minori di una procedura di prova approvata

B.II.b.3.b Modifica nel procedimento di fabbricazione del prodotto finito. Modifiche importanti nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, suscettibili di avere un impatto significativo sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale;

B.II.d.1 Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito: altra variazione.

A seguito dell'approvazione centralizzata della seguente procedura: EMEA/H/C/XXXX/WS/0201/G relativamente alle specialità medicinali Infanrix, Havrix, Hiberix, Varilrix, Ditanrix.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05340

Variazione di tipo II all’autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Unasyn»

Estratto determinazione V&A n. 570 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: Pfizer Italia s.r.l.

Medicinale: UNASYN.

Variazione AIC:

B.II.d.1.e Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito.

Modifica al di fuori dei limiti di specifica approvati;

B.II.d.2.d Modifica della procedura di prova del prodotto finito. Altre modifiche di una procedura di prova.

L’autorizzazione all’immissione in commercio è modificata come di seguito indicata:

Sono autorizzate le modifiche come di seguito riportate:

Modifica della specifica sostanze correlate:

da: Iodine Absorbing Substances ≤ 1.5%

a:

	Rilascio	Termine del periodo di validità
Impurezza A	≤ 0.5%	≤ 0.8%
Impurezza B	≤ 2.0%	≤ 2.0%
Impurezza C	≤ 0.5%	≤ 1.5%
Impurezza D	≤ 0.5%	≤ 0.5%
Impurezza E	≤ 0.5%	≤ 0.5%
Impurezza F	≤ 1.0%	≤ 1.0%
Impurezza G	≤ 0.5%	≤ 0.5%
Singola Impurezza non nota	≤ 0.5%	≤ 0.5%
Impurezze totali	≤ 4.0%	≤ 5.0%

Modifica del metodo per la determinazione delle sostanze correlate: da: metodo iodimetrico a: metodo HPLC S140.81 relativamente alla Specialità Medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 026360053 - «375 mg compresse rivestite», 12 compresse;

A.I.C. n. 026360077 - «750 mg compresse rivestite», 8 compresse.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05341

Variazione di tipo II, secondo procedura nazionale del medicinale «Famciclovir Sandoz»

Estratto determinazione V&A n. 571 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: Sandoz S.p.a.

Medicinale: FAMCICLOVIR SANDOZ.

Variazione A.I.C.: B.V.b.1.b Aggiornamento del fascicolo qualità in seguito a una decisione della Commissione secondo la procedura di cui agli articoli 30 o 31 della direttiva 2001/83/CE o agli articoli 34 o 35 della direttiva 2001/82/CE. L'armonizzazione del fascicolo qualità non faceva parte del rinvio e l'aggiornamento ha lo scopo di armonizzarlo.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata: è autorizzata la modifica relativa all'armonizzazione del dossier di qualità (modulo 3).

Relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 029173010 - «250 mg compresse rivestite con film», 21 compresse;

A.I.C. n. 029173034 - «250 mg compresse rivestite con film», 15 compresse;

A.I.C. n. 029173046 - «125 mg compresse rivestite con film», 10 compresse;

A.I.C. n. 029173059 - «500 mg compresse rivestite con film», 21 compresse;

A.I.C. n. 029173061 - «500 mg compresse rivestite con film», 14 compresse.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05342

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Canesten»

Estratto determinazione V&A n. 572 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: Bayer S.p.a.

Medicinale: CANESTEN.

Variazione AIC: B.II.d.1.e Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito Modifica al di fuori dei limiti di specifica approvati.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata è autorizzata la modifica della frequenza del test microbiologico per il prodotto finito esclusivamente al rilascio:

DA:

3.2.P.5 Controllo del prodotto finito

3.2.P.5.1 Specifiche

Specifiche al rilascio

Frequenza di esecuzione del test "Purezza Microbiologica": eseguito su ciascun lotto

A:

3.2.P.5 Controllo del prodotto finito

3.2.P.5.1 Specifiche

Specifiche al rilascio

Frequenza di esecuzione del test "Purezza Microbiologica": eseguito secondo lo schema seguente:

Numero di lotti prodotti in un anno	Frequenza di esecuzione del test
meno di 5 lotti	su ciascun lotto
meno di 50 lotti	ogni 3 lotti
più di 50 lotti	ogni 5 lotti

relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate: A.I.C. n. 022760108 - «1% polvere cutanea» 1 flacone 30 g.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05343

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Fanhdi»

Estratto determinazione V&A n. 573 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: Instituto Grifols S.A. con sede legale e domicilio in Poligono Levante Calle Can Guasch, 2, 08150 - Parets del Valles - Barcellona (Spagna).

Medicinale: FANHDI.

Variazione A.I.C.:

B.II.b.5 Modifica delle prove in corso di fabbricazione o dei limiti applicati durante la fabbricazione del prodotto finito;

altra variazione

B.II.d.1 Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del prodotto finito altra variazione.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata è autorizzata la modifica relativa alla sostituzione del metodo dei pirogeni con il metodo delle endotossine LAL sia sul prodotto finito che nei controlli in process, la modifica approvata cambia le seguenti parti del dossier di autorizzazione del prodotto.

3.2.P.5.1 modifica della specifica per il prodotto finito	
DA	A
pirogeni (50 UI/kg): pass test	Endotossine < 0.03 UI/UI FVIII
3.2.P.5.2 procedure analitiche	
DA	A
metodo 011A in vivo test dei pirogeni	metodo IG_MA-000011H (determinazione delle endotossine mediante metodo cinetico-cromogenico con endochrome –K reagent della Charles River Endosafe)
3.2.P.6 reference standard Control standard endotoxin (CSE) da E.Coli ceppo 055:B5 lotto EM84632 viene calibrato contro il FDA Primary Reference Standard Endotoxin (RSE lot EC-6-3)	
3.2.P.3.4 controllo di step critici ed intermedi	
DA	A
le specifiche dei pirogeni nel prodotto intermedio sono: FVIII HP soluzione chiarificata: limite di 3 conigli con una temperatura NMTT 2.65°C Metodo di analisi: metodo 011A	le specifiche del test delle endotossine per i controlli in –process sono: Limite di allerta ≤ 0.03 UI/UI FVIII limite di azione ≤ 0.06 UI/UI FVIII Metodo di analisi: metodo IG_MA-000011H

relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 033866043 - «250 UI polvere e solvente per soluzione per infusione» 1 flacone polvere + 1 siringa preriempita solvente + set ricostituzione;

A.I.C. n. 033866056 - «500 UI polvere e solvente per soluzione per infusione» 1 flacone polvere + 1 siringa preriempita solvente + set ricostituzione;

A.I.C. n. 033866068 - «1000 UI polvere e solvente per soluzione per infusione» 1 flacone polvere + 1 siringa preriempita solvente + set ricostituzione;

A.I.C. n. 033866070 - «1500 U.I. polvere e solvente per soluzione per infusione» 1 flacone polvere + 1 siringa preriempita di solvente + set per la ricostituzione.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05344

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Kybernin P»

Estratto determinazione V&A n. 574 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: CSL BEHRING GMBH.

Medicinale: KYBERNIN P.

Variazione A.I.C.: cambiamento delle procedure di prova dei medicinali.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata è autorizzata la modifica relativa all'introduzione del Report «Validation of Parvovirus B19 reduction by the manufacturing procedure of Kybernin P» (Study VVR-671-B19-01) nel modulo 3 del Dossier registrativo del farmaco.

Non si autorizza alcuna modifica degli stampati del farmaco relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 025766027 - «1000 UI polvere e solvente per soluzione per infusione» 1 flacone di polvere + 1 flacone di solvente da 20 ml + set;

A.I.C. n. 025766039 - «500 UI polvere e solvente per soluzione per infusione» 1 flacone di polvere + 1 flacone di solvente da 10 ml + set.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05345

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Haemate P»

Estratto determinazione V&A n. 596 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: CSL Behring GMBH con sede legale e domicilio in Emil Von Behring Strasse 76 - Marburg (Germania).

Medicinale: HAEMATE P.

Variazione A.I.C.: B.I.a.3 Modifica della dimensione del lotto (comprese le classi di dimensione del lotto) del principio attivo o della sostanza intermedia altra variazione.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata è autorizzata la modifica relativa all'introduzione di una scala di produzione alternativa per aumentare la capacità di produzione dell'Haemate P, riguardante la quantità di crioprecipitato usato come materiale di partenza (da 70-105 kg, a 103-135 *kg)* relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 026600078 - «1000 UI/15 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile» 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 15 ml + set infusionale;

A.I.C. n. 026600080 - «500 UI/10 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile» 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente da 10 ml + set infusionale.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05347

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Clexane T»

Estratto determinazione V&A n. 597 del 23 aprile 2012

Titolare AIC: Sanofi-Aventis S.p.a. con sede legale e domicilio fiscale in viale Luigi Bodio, 37/B, 20158 - Milano (codice fiscale 00832400154).

Medicinale: CLEXANE T.

Variazione A.I.C.: Modifica dei limiti relativi alla procedura di prova durante la fabbricazione del medicinale.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata è autorizzata la modifica secondo quanto riportato nella seguente tabella:

DA	A
Frequenza test per benzetonio eparinato	
Minor change in test frequency for Benzethonium Heparinate IIC.2.4.2: Control of intermediates All test are performed on every batch	Minor change in test frequency for Benzethonium Heparinate 3.2.S.2.4 Control of critical steps and intermediates Solubility, Chlorides and Assay tests are carried out on 1 batch out of 10 batches. Appearance, Water content and Specific optical rotation tests are performed on every batch.

relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

A.I.C. n. 029111046 - «6000 UI AXA/0,6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo» 2 siringhe preriempite da 0,6 ml;

A.I.C. n. 029111059 - «8000 UI AXA/0,8 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo» 2 siringhe preriempite da 0,8 ml;

A.I.C. n. 029111061 - «10000 UI AXA/1 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo» 2 siringhe preriempite da 1 ml;

A.I.C. n. 029111085 - «6000 U.I. AXA/0,6 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo» 10 siringhe preriempite da 0,6 ml;

A.I.C. n. 029111097 - «8000 U.I. AXA/0,8 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo» 10 siringhe preriempite da 0,8 ml;

A.I.C. n. 029111109 - «10.000 U.I. AXA/1 ml soluzione iniettabile per uso sottocutaneo» 10 siringhe preriempite da 1 ml.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05348

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Alfaferone»

Estratto determinazione V&A n. 598 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: Alfa Wassermann S.p.a. (codice fiscale 00556960375) con sede legale e domicilio fiscale in via Enrico Fermi, 1, 65020 - Alanno - Pescara Italia.

Medicinale: ALFAFERONE.

Variazione A.I.C.: B.V.a.1 Inclusione di un Master File del plasma aggiornato nel fascicolo di autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata è autorizzata la modifica relativa all'aggiornamento annuale del Plasma Master File del medicinale in oggetto, come sotto indicato:

DA:	A:
PLASMA MASTER FILE: AIFA/H/PMF/ALFAW/03/II/002	PLASMA MASTER FILE: AIFA/H/PMF/ALFAW/03/AA/003

relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate:

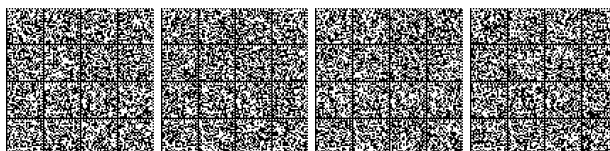
A.I.C. n. 026518011 - «1.000.000 U.I./ml soluzione iniettabile» 1 fiala 1 ml;

A.I.C. n. 026518050 - «6.000.000 U.I./ml soluzione iniettabile» 1 fiala 1 ml;

A.I.C. n. 026518062 - «3.000.000 U.I./ml soluzione iniettabile» 1 fiala 1 ml.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05349

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Protiaden»

Estratto determinazione V&A n. 599 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C: Teofarma S.r.l. con sede legale e domicilio fiscale in via Fratelli Cervi, 8, 27010 - Valle Salimbene - Pavia (codice fiscale 01423300183).

Medicinale: PROTIADEN.

Variazione AIC: B.I.a.1.b Modifica del fabbricante di una materia prima, di un reattivo o di un prodotto intermedio utilizzato nel procedimento di fabbricazione di una sostanza attiva o modifica del fabbricante della sostanza attiva (compresi, eventualmente, i siti di controllo della qualità), per i quali non si dispone di un certificato di conformità alla farmacopea europea Introduzione di un nuovo fabbricante della sostanza attiva che ha il sostegno di un ASMF (Master File della sostanza attiva). Adeguamento Standard Terms.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata è autorizzata la modifica relativa alla sostituzione del produttore di API Aesica Pharmaceuticals Limited con il produttore Dipharma Francis S.r.l. supportato da ASMF, come sotto riportato:

DA:	A:
Produttori di Dotepina Cloridrato SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LIMITED A-7/A-8, M.I.D.C. INDUSTRIAL AREA 414 111 AHMEDNAGAR, MAHARASHTRA INDIA **R0-CEP 2003-157-Rev 00** AESICA PHARMACEUTICALS LIMITED WINDMILL INDUSTRIAL ESTATE, SHOTTON LANE, CRAMLINGTON, NORTHUMBERLAND, NE 23 3JL UNITED KINGDOM **PARTE II.C autorizzata**	***Produttori di Dotepina Cloridrato*** SUN PHARMACEUTICALS INDUSTRIES LIMITED A-7/A-8, M.I.D.C. INDUSTRIAL AREA 414 111 AHMEDNAGAR, MAHARASHTRA INDIA **R0-CEP 2003-157-Rev 00** **DIPHARMA FRANCIS Srl** **VIA BISSONE, 5** **20021 BARANZATE DI BOLLATE, MILANO, ITALIA** **DMF DEPOSITATO IN AIFA**

relativamente alla confezione sottoelencata: A.I.C. n. 025201031 - «75 mg compresse rivestite con film» 30 compresse.

In adeguamento alla lista degli Standard Terms edizione 2004 dell'EDQM è inoltre autorizzata la modifica della forma farmaceutica e della confezione:

da A.I.C. n. 025201031 - 30 confetti 75 mg;

a A.I.C. n. 025201031 - «75 mg compresse rivestite con film» 30 compresse.

La confezione del medicinale devono essere poste in commercio con gli stampati, così come precedentemente autorizzati da questa Amministrazione, con le sole modifiche necessarie per l'adeguamento alla presente determinazione.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05350

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «AT III Kedrion»

Estratto determinazione V&A n. 600 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: Kedrion S.p.a. (codice fiscale 01779530466) con sede legale e domicilio fiscale in località Ai Conti - frazione Castelvecchio Pascoli, 55051 - Barga Lucca Italia.

Medicinale: AT III KEDRION.

Variazione A.I.C.:

B.I.a.1.f Modifica del fabbricante di una materia prima, di un reattivo o di un prodotto intermedio utilizzato nel procedimento di fabbricazione di una sostanza attiva o modifica del fabbricante della sostanza attiva (compresi, eventualmente, i siti di controllo della qualità), per i quali non si dispone di un certificato di conformità alla farmacopea europea Modifiche nelle misure che riguardano le prove di controllo della qualità per la sostituzione della sostanza attiva o l'aggiunta di un sito in cui è effettuato il controllo o la prova dei lotti;

B.I.a.2.b Modifiche nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva Modifica sostanziale nel procedimento di fabbricazione della sostanza attiva, suscettibile di avere un impatto significativo sulla qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale;

B.I.b.1.c Modifica dei parametri di specifica e/o dei limiti del principio attivo, di una materia prima, di una sostanza intermedia o di un reattivo utilizzato nel procedimento di fabbricazione del principio attivo Aggiunta di un nuovo parametro di specifica alla specifica con il corrispondente metodo di prova;

B.I.c.1.b Modifiche nel confezionamento primario del principio attivo Composizione qualitativa e/o quantitativa per i principi attivi biologici o immunologici sterili e non congelati;

B.I.d.1.a.4 Modifica del periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio o delle condizioni di stoccaggio della sostanza attiva quando non vi è certificato di conformità alla farmacopea europea che copre il periodo di ripetizione della prova nel quadro del fascicolo approvato Periodo di ripetizione della prova/periodo di stoccaggio Estensione o introduzione di un periodo di ripetizione della prova/di stoccaggio sulla base di dati in tempo reale;

B.II.b.1.a Sostituzione o aggiunta di un sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito Sito di imballaggio secondario;

B.II.b.1.c Sostituzione o aggiunta di un sito di fabbricazione per una parte o per la totalità del procedimento di fabbricazione del prodotto finito Sito in cui sono effettuate tutte le operazioni, ad eccezione della liberazione dei lotti, del controllo dei lotti e dell'imballaggio secondario, per i medicinali biologici/immunologici.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata sono autorizzate le modifiche di seguito riportate:

DA	A
PRODUTTORE(I) Nome: Kedrion S.p.A. Indirizzo: Loc. Ai Conti – 55051 Castelvecchio Pascoli- Barga (LU) - Italia Sito produttivo: 55027 Bolognana, Gallicano (LU) - Italia Responsibilità: Kedrion S.p.A. è responsabile dell'intero processo produttivo	*PRODUTTORE(I)* Nel processo produttivo del prodotto finito sono coinvolti due siti di produzione, Kedrion S.p.A. Bolognana plant e Kedrion S.p.A. S. Antimo plant: (A) KEDRION S.p.A. 55027 Bolognana – Gallicano (Lucca) Italia (Kedrion S.p.A. Bolognana plant è responsabile dell'intero processo produttivo) (B) KEDRION S.p.A. S.S. 7 bis Km 19,5 S.Antimo (Napoli) Italy (da bulk a prodotto finito) KEDRION S.p.A. 55027 Bolognana – Gallicano (Lucca) Italy (controlli e batch release del prodotto finito)

Si autorizza la variazione delle seguenti sezioni del CTD:

DA	A
Variazione tipo II (B.II.b.1.c): *3.2.P.3.1 MANUFACTURER(S)* Name: Kedrion S.p.A. Address: Loc. Ai Conti – 55051 Castelvecchio Pascoli- Barga (LU) - Italy Production site: 55027 Bolognana, Gallicano (LU) - Italy Responsibility: Kedrion S.p.A. is responsible for the entire manufacturing process	**Variazione tipo II (B.II.b.1.c):** *3.2.P.3.1 MANUFACTURER(S)* In the manufacturing process of the finished product **two production sites**, Kedrion S.p.A. Bolognana plant and **Kedrion S.p.A. S. Antimo plant**, are involved: (A) KEDRION S.p.A. 55027 Bolognana – Gallicano (Lucca) Italy (Kedrion S.p.A. Bolognana plant is responsible for the entire manufacturing process) **(B) KEDRION S.p.A.** **S.S. 7 bis Km 19,5 S.Antimo (Napoli) Italy** **(from bulk to finished product)** **KEDRION S.p.A.** **55027 Bolognana – Gallicano (Lucca) Italy** **(controls and batch release of finished product)**
Variazioni conseguenti: **Variazione tipo II (B.I.a.2.b)** *3.2.S.2.2 DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS* In continuous manufacturing process ***Filling, storage and transportation (shipping)*** Filling: not applicable. The bulk solution is formulated and maintained in a tank before being filled in the final containers. Storage: not applicable. The bulk filling is a continuous process. Transportation: not applicable. The entire manufacturing process is carried out at Kedrion Bolognana plant.	**Variazioni conseguenti:** **Variazione tipo II (B.I.a.2.b)** *3.2.S.2.2 DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS* In continuous manufacturing process ***Filling, storage and transportation (shipping)*** Filling: not applicable. The bulk solution is formulated and maintained in a tank before being filled in the final containers. Storage: not applicable. The bulk filling is a continuous process. Transportation: not applicable. The entire manufacturing process is carried out at Kedrion Bolognana plant. **Not in continuous manufacturing process** *Filling, storage and transportation (shipping)* **Filling: the bulk solution is sterilised through filtration with a 0.2 µm filter into plastic, disposable, sterile bags at Kedrion Bolognana plant; the filter integrity test is performed before and after the filling process.** **Storage: samples are sent to QC department and the filled bags are stored in 5°C ± 3°C room, waiting for the release and shipping to S.Antimo plant.** **Transportation: the bags are transferred from Bolognana (Lucca) to S. Antimo (Naples) by means of controlled temperature vehicles at 5°C ± 3°C; maintenance of the required temperature conditions is to be documented.**

DA	A
Variazione tipo II (B.I.c.1.b) *3.2.S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM* In continuous manufacturing process The bulk solution is maintained in a sanitised container before the final operation of aseptic filling.	**Variazione tipo II (B.I.c.1.b)** *3.2.S.6 CONTAINER CLOSURE SYSTEM* In continuous manufacturing process The bulk solution is maintained in a sanitised container before the final operation of aseptic filling. **Not in continuous manufacturing process** **Bulk solution manufactured as described in *3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls,* is formulated and then collected in sterile plastic bags before to be sterile filtered and then filled into final containers at Kedrion S.Antimo plant.**
Variazione tipo IB (B.I.d.1.a.4) *3.2.S.7.1 STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS* In continuous manufacturing process Bulk processing is in continuous: the bulk solution is maintained under stirring before being filled into the final container. Therefore stability investigation is not applicable to the bulk solution.	**Variazione tipo IB (B.I.d.1.a.4)** *3.2.S.7.1 STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS* In continuous manufacturing process Bulk processing is in continuous: the bulk solution is maintained under stirring before being filled into the final container. Therefore stability investigation is not applicable to the bulk solution. **Not in continuous manufacturing process** **A stability study was carried out on three industrial scale batches of human antithrombin concentrate bulk solution. The study comprises long term and accelerated stability testing. A shelf life of 28 days at 5°C ± 3°C is proposed for the drug substance.**
Variazione tipo IB (B.I.b.1.c) *3.2.S.4.2 ANALYTICAL PROCEDURES* The analytical procedures followed by Kedrion Bolognana for testing the drug substance are attached in APPENDIX *S.4.2*- 1.	**Variazione tipo IB (B.I.b.1.c)** *3.2.S.4.2 (A) ANALYTICAL PROCEDURES* The analytical procedures followed by Kedrion Bolognana for testing the drug substance are attached in APPENDIX *S.4.2*- 1. **The bulk that is stored in sterile plastic bags before shipping to the Kedrion S.Antimo plant, is tested for sterility, the analytical procedure is attached in APPENDIX *S.4.2*- 1.**

DA	A
Variazione tipo IB (B.I.a.1.f) *3.2.S.4.2 ANALYTICAL PROCEDURES* The analytical procedures followed by Kedrion Bolognana for testing the drug substance are attached in APPENDIX *S.4.2*- 1.	**Variazione tipo IB (B.I.a.1.f)** *3.2.S.4.2 (A) ANALYTICAL PROCEDURES* The analytical procedures followed by Kedrion Bolognana for testing the drug substance are attached in APPENDIX *S.4.2*- 1. The bulk that is stored in sterile plastic bags before shipping to the Kedrion S.Antimo plant, is tested for sterility, the analytical procedure is attached in APPENDIX *S.4.2*- 1. ***3.2.S.4.2 (B) ANALYTICAL PROCEDURES*** **The analytical procedure followed by Kedrion S.Antimo for testing the drug substance potency is attached in APPENDIX *S.4.2*- 2.**
Variazioni tipo IA (B.II.b.1.a) *3.2.P.3.3 DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS* **3.2.P.3.3.2.5 Labelling and packaging** The batch is packed including all the necessary components. Each box contains: • 1 lyophilized product vial and leaflet; • 1 solvent vial; • sterile and pyrogen-free devices for reconstitution and administration.	**Variazioni tipo IA (B.II.b.1.a)** *3.2.P.3.3 DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS* **3.2.P.3.3.2.5 (A) Labelling and packaging_ Bolognana plant** The batch is packed including all the necessary components. Each box contains: • 1 lyophilized product vial and leaflet; • 1 solvent vial; • sterile and pyrogen-free devices for reconstitution and administration. **3.2.P.3.3.2.5 (B) Labelling and packaging_ S.Antimo plant** **The batch is packed including all the necessary components. Each box contains:** • **1 lyophilized product vial and leaflet;** • **1 solvent vial;** • **sterile and pyrogen-free devices for reconstitution and administration.**

relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate: A.I.C. n. 029378027 - «1000 UI/20 ml polvere e solvente per soluzione per infusione» 1 flacone polvere +1 flacone solvente 20 ml + set infusionale.

La confezione del medicinale deve essere posta in commercio con gli stampati, così come precedentemente autorizzati da questa Amministrazione, con le sole modifiche necessarie per l'adeguamento alla presente determinazione.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05351

Variazione di tipo II all'autorizzazione, secondo procedura nazionale, del medicinale «Lomudal»

Estratto determinazione V&A n. 601 del 23 aprile 2012

Titolare A.I.C.: Sanofi-Aventis S.p.a. (codice fiscale 00832400154) con sede legale e domicilio fiscale in viale Luigi Bodio, 37/B, 20158 - Milano Italia.

Medicinale: LOMUDAL.

Variazione A.I.C.:

B.II.e.1.a.2 Modifica dell'imballaggio primario del prodotto finito Composizione qualitativa e quantitativa Forme farmaceutiche semisolide e liquide non sterili;

B.II.e.4.b Modifica della forma o delle dimensioni del contenitore o della chiusura La modifica della forma o delle dimensioni riguarda un elemento fondamentale del materiale di confezionamento, suscettibili di avere ripercussioni significative sul modo di rilascio, sull'utilizzazione, sulla sicurezza o sulla stabilità del prodotto finito.

L'autorizzazione all'immissione in commercio è modificata come di seguito indicata: è autorizzata la modifica della forma e della composizione quali/quantitativa dell'attuatore: da attuatore tipo 144 GE ad attuatore tipo 144 GI relativamente alla specialità medicinale indicata in oggetto e alle confezioni sotto elencate: A.I.C. n. 022319077 - «4 % spray nasale, soluzione» flacone 30 ml.

I lotti già prodotti possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

12A05352

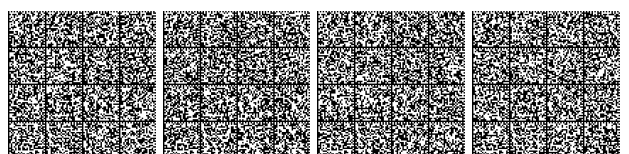
MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- **— presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. in ROMA, piazza G. Verdi, 1 - 00198 Roma ☎ 06-85082147**
- **— presso le librerie concessionarie riportate nell'elenco consultabile sui siti www.ipzs.it e www.gazzettaufficiale.it.**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato
Direzione Marketing e Vendite
Via Salaria, 1027
00138 Roma
fax: 06-8508-3466
e-mail: informazioni@gazzettaufficiale.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando i dati fiscali (codice fiscale e partita IVA, se titolari) obbligatori secondo il DL 223/2007. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO (salvo conguaglio)
validi a partire dal 1° GENNAIO 2012

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

			CANONE DI ABBONAMENTO
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:		
	*(di cui spese di spedizione € 257,04)**	- annuale	€ **438,00**
	*(di cui spese di spedizione € 128,52)**	- semestrale	€ **239,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:		
	*(di cui spese di spedizione € 19,29)**	- annuale	€ **68,00**
	*(di cui spese di spedizione € 9,64)**	- semestrale	€ **43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della UE:		
	*(di cui spese di spedizione € 41,27)**	- annuale	€ **168,00**
	*(di cui spese di spedizione € 20,63)**	- semestrale	€ **91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:		
	*(di cui spese di spedizione € 15,31)**	- annuale	€ **65,00**
	*(di cui spese di spedizione € 7,65)**	- semestrale	€ **40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
	*(di cui spese di spedizione € 50,02)**	- annuale	€ **167,00**
	*(di cui spese di spedizione € 25,01)**	- semestrale	€ **90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, e dai fascicoli delle quattro serie speciali:		
	*(di cui spese di spedizione € 383,93)**	- annuale	€ **819,00**
	*(di cui spese di spedizione € 191,46)**	- semestrale	€ **431,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A ed F comprende gli indici mensili

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI
(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:		
	serie generale	€ 1,00
	serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€ 1,50
	supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€ 1,00
	fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€ 6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

PARTE I - 5ª SERIE SPECIALE - CONTRATTI ED APPALTI

*(di cui spese di spedizione € 128,06)**	- annuale	€ **300,00**
*(di cui spese di spedizione € 73,81)**	- semestrale	€ **165,00**

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II

*(di cui spese di spedizione € 39,73)**	- annuale	€ **86,00**
*(di cui spese di spedizione € 20,77)**	- semestrale	€ **55,00**

Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione) € 1,00 (€ 0,83+ IVA)

Sulle pubblicazioni della 5° Serie Speciale e della Parte II viene imposta I.V.A. al 21%.

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo	€ **190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni - SCONTO 5%	€ **180,50**
Volume separato (oltre le spese di spedizione)	€ 18,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita (in abbonamento ed a fascicoli separati) anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi anche ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste. Eventuali fascicoli non recapitati potrannno essere forniti gratuitamente entro 60 giorni dalla data di pubblicazione del fascicolo. Oltre tale periodo questi potranno essere forniti soltanto a pagamento.

N.B. - La spedizione dei fascicoli inizierà entro 15 giorni dall'attivazione da parte dell'Ufficio Abbonamenti Gazzetta Ufficiale.

RESTANO CONFERMATI GLI SCONTI COMMERCIALI APPLICATI AI SOLI COSTI DI ABBONAMENTO

* tariffe postali di cui alla Legge 27 febbraio 2004, n. 46 (G.U. n. 48/2004) per soggetti iscritti al R.O.C.